

(19)日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-256219

(43)公開日 平成6年(1994)9月13日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/26	Z 7433-4C			
9/08	U 7329-4C			
9/107	U 7329-4C			

審査請求 未請求 請求項の数3 書面 (全9頁)

(21)出願番号	特願平5-81033	(71)出願人 000160522 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
(22)出願日	平成5年(1993)3月3日	(72)発明者 水町 充宏 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久 光製薬株式会社筑波研究所内
		(72)発明者 伊藤 孝喜 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久 光製薬株式会社筑波研究所内
		(72)発明者 迎 勝也 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久 光製薬株式会社筑波研究所内
		(74)代理人 弁理士 南 孝夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 経粘膜投与用薬剤組成物

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 トレハロースを含有することを特徴とする経粘膜投与用薬剤組成物。

【効果】 トレハロースを経粘膜投与用薬剤組成物に含有せしめた場合、当該組成物の粘膜刺激作用を著しく減少させ、吸収促進剤との併用系に於ても、その吸収促進効果を減殺することなく、吸収促進剤併用経粘膜投与用薬剤組成物の粘膜刺激作用を減少させることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 トレハロースを含有することを特徴とする経粘膜投与用薬剤組成物。

【請求項2】 トレハロースとともに吸収促進剤を含有することを特徴とする請求項1に記載の経粘膜投与用薬剤組成物。

【請求項3】 トレハロースの含有量が組成物の全体量に対し、0.01～50重量であることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の経粘膜投与用薬剤組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、粘膜表面からの吸収による薬物の送達に適した薬剤組成物に関するものであって、トレハロースを含有することを特徴とする新規な経粘膜投与用薬剤組成物に関する。

【0002】 更に詳しく述べる如きは経粘膜投与用薬剤組成物にトレハロースを含有せしめることにより粘膜刺激作用を著しく減少させ、吸収促進剤との併用の系では、その吸収促進効果を損なうことのない経粘膜投与用薬剤組成物に関する。

## 【0003】

【背景技術】 近年、鼻粘膜等の粘膜を介して吸収させる薬物投与方法への関心が高まっている。特に経鼻粘膜投与は、他の投与経路に比べて多くの有利な点を有する。まず、経口投与では薬物が胃腸管で代謝されるため吸収量が左右される欠点を有するが、鼻粘膜は酵素活性が低いため薬物の分解が少なく、生理活性ペプチド等の投与に適しているという点が挙げられる。また、経口投与では肝臓において初回通過代謝を受けるが、経鼻粘膜投与においては、薬剤は直接に全身の循環系に移行するので初回通過代謝は受けない。しかも鼻粘膜の透過性は、膣粘膜等の他の粘膜に比して高く、薬物の吸収は効率的である。さらに、経鼻粘膜投与は注射剤等の置き換えすなわちコンプライアンスの向上の点からみても望ましい投与法である。

【0004】 ところで、経鼻粘膜投与による薬物の吸収は鼻腔内のクリアランス速度の影響を受ける。たとえば風邪などの病的条件下における鼻腔内のクリアランス速度は正常時をはるかに上回っており薬物の吸収効率を著しく低下させている。そこで、今まで経鼻粘膜投与による薬物の吸収効率を高めることを目的として薬物の鼻腔内での滞留性を増すことや、クリアランスを司る纖毛運動能を低下させるなど様々なアプローチが試みられてきた。その中で、最も一般的に試みられているのは粘膜の透過性を高めることであり、その目的には多種多様な吸収促進剤が用いられている。その例としては脂肪酸、胆汁酸塩、多くの界面活性剤、キレート剤等の使用があげられる。 (Life Sciences Series AVol. 125 p 87～104, Critical

al Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 8 (4), 331～394, 1991)。

【0005】 従来の経粘膜投与用薬剤組成物においては、刺激作用の問題があり、さらに、吸収促進剤との併用系においては、薬剤に対する吸収促進効果と共に存在する毒性副作用の問題がある。たとえば吸収促進剤として用いられる多くの胆汁酸塩やその他の界面活性剤には組織学的に粘膜上皮表面層に広範囲な破壊作用を及ぼし、回復不可能な損傷をあたえるものがあり (ファルマシア Vol. 28 no. 61992) また、キレート剤においても、カルシウムイオン能の妨害や纖毛上皮に対する損傷作用を有することが知られている。唯一、タウロ24, 25-ジヒドロフジン酸ナトリウム (STDHF) については組織学的毒性が低いことが認められているが (Pharmaceutical Research, Vol. 7, No. 5, 1990) 、感覚刺激を伴うとの報告 (Pharmaceutical Research, Vol. 9, No. 1, 1992) もなされており、多くの吸収促進剤についてはそれらの毒性、副作用の低減が重要な課題となっている。

【0006】 本発明の発明者らは、従来技術における上記の問題点を解決すべく組成物成分について鋭意検討した結果、トレハロースを経粘膜投与用薬剤組成物中に配合することにより、毒性、副作用を著しく低減し、しかも吸収促進剤との併用の場合においても吸収促進効果を失うことなく粘膜刺激作用を著しく軽減しうる事実を見いだした。

## 【0007】

【発明の開示】 本発明により、トレハロースを含有することを特徴とする新規な経粘膜投与用薬剤組成物が提供される。

【0008】 以下に本発明を具体的に説明する。本発明に係る新規な経粘膜投与用薬剤組成物に用いられるトレハロースは、ミコースとも呼ばれ、分子量が342.30を示す二糖類の一つで、2分子のD-グルコースがその還元性基どうしで結合した構造を有するものである。その結合様式において、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -結合、 $\alpha$ ,  $\beta$ -結合、および $\beta$ ,  $\beta$ -結合の3種の異性体が存在するが、天然には $\alpha$ ,  $\alpha$ 体として存在する。従来、トレハロースは、細胞の乾燥保護物質、あるいは凍結保護物質として知られている。そして、このトレハロースについては食品や医薬品などの新しい保存剤などとしての応用が検討されている。例えば、ワクチンに対する免疫アジュバントとして (Adv Immunopharmacology 4 149～158 1989) 、あるいは、ジミリストイルホスファチジルコリンリポソームの相転移保護剤として (Biochem Biophys Acta, May 24 1990, 1024 (2), p 380～4) 、また、ホスホフルクトキナーゼの保存剤とし

て (Biochem Biophys Acta, Jan 20 1987 923 (1), p109~15)、さらに脂質膜の安定化剤として (Arch Biochem Biophys, Feb 15 1986, 245 (1), p134~43)、それぞれその使用が検討されている。しかしながら、経粘膜投与を対象とした外用製剤におけるトレハロースの刺激低減作用あるいは副作用低下作用についての検討はこれまでになされていない。

【0009】本発明に係る新規な経粘膜投与用薬剤組成物においては、前述した3種の異性体のそれぞれの単体またはそれらの混合体を用い、それを配合するものである。本発明の組成物中において配合されるトレハロースの量は、組合せられる薬理活性物質及び添加物の種類によって異なるが、組成物全重量に対して0.01%~9.99%の範囲で適宜決定することができる。

【0010】本発明に係る経粘膜投与用薬剤組成物における薬理活性物質としては、格別に特定されることはない。薬理活性物質の例をあげれば次のような物質を例示することができる。タンパク質及びペプチド、たとえばインスリン(六量体/二量体/单量体)、グルカゴン、成長ホルモン(ソマトロビン)、カルシトニン及びその合成修飾体、エンケファリン、インターフェロン(特に普通のかぜの治療用 $\alpha$ -2インターフェロン)、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)及び類似体(ナファレリン、ブセレリン、ロイプロレリン、ゴセレリン)、成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)、セクレチン、プラジキニン拮抗剤、成長ホルモン放出因子(GRF)、胸腺液性因子(THF)、チロトロビン放出ホルモン(TRH)、ACTH類似体、インスリン様増殖因子(IGF)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、心房性ナトリウム利尿ペプチド、バソプレシン及び類似体(DDAVP、リブレシン)、メトクロラミド、片頭痛治療剤(ジヒドロエルゴタミン、エルゴメトリン、エルゴタミン、ビゾチジン)、経鼻ワクチン(特にAIDSワクチン)、第VIII因子；

【0011】抗生物質及び抗菌剤、グリセオフルビン、セファドロキシル、セフスロジンナトリウム、塩酸テトラサイクリン、塩酸ピラルビシン、ロイコマイシン、ゲンタマイシン、ペニシリン、ペニシリン誘導体及びエリスロマイシン；化学療法剤たとえばスルフィソミジン、スルファジメトキシン、パラアミノサリチル酸カルシウム、イソニアジド、塩酸エタンプトール、ナリジクス酸、ピロミド酸、トシリ酸トスフロキサシン；局所麻酔剤たとえば塩酸リドカイン、塩酸プロカイン、オキセザイン、ビペリジノアセチルアミノ安息香酸エチル；

【0012】血管収縮剤たとえば塩酸ノルフェネフリン、塩酸フェニレフリン、塩酸ミドドリン、塩酸メトキサミン、メシリ酸ジヒドロエルゴタミン；強心剤たとえばリン酸ジソビラミド、ジギタリス及びジゴキシン；血

管拡張剤たとえばニセルゴリン、ビンボセチン、ニトログリセリン、塩酸ペラバミル、硝酸イソソルビド、ニフェジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン；酵素製剤たとえば塩化リゾチウム、ウロキナーゼ；骨代謝調整剤たとえばビタミンB3及び活性ビタミンD3、PTH(パラソルモン、パラサイロイドホルモン)；

【0013】降圧剤たとえばメチルドバ；鎮静剤；抗不安剤；ステロイド系抗炎症剤たとえばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、フルチカゾン、プレドニソロン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、ベータメタゾン、ベクロメタゾン及びニブロピオン酸ベクロメタゾン；非ステロイド系抗炎症剤たとえば、ロキソプロフェンナトリウム、イブプロフェンピコノール、インドメタシン、ウフェナマート、グリチルレチン酸、ケトプロフェン、スプロフェン、デキストララン硫酸ナトリウム、ピロキシカム、フェルビナク、ブフェキサマク、フルルビプロフェン、ベンダザック；

【0014】消炎酵素製剤たとえばキモトリプシン及びプロメライン、セラチオペプチダーゼ；抗ヒスタミン剤たとえばオキサトミド、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン及びクレマスチン；抗アレルギー剤(鎮咳・去痰喘息治療剤)たとえばクロモグリク酸ナトリウム、リン酸コデイン及び塩酸イソプロテノール、塩酸エフェドリン、イブジラスト；各種ホルモン剤たとえば酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)、プロゲステロン、テストステロン、エストリオール、酢酸テトラコサクチド、フルオキシメスチロン；抗うつ剤たとえば塩酸イミプラミン、アルプラゾラム、オキサゾラム、オキサゼパム、ジアゼパム、クロキサゾラム；

【0015】免疫調節剤たとえば2-シアノ-3-(1,4-ジヒドロ-1-フェニル-(1)-ベンゾチオピラン)(4,3C)-ピラゾール-3-イル-3-オキソ-N-フェニルプロパンアミド等；抗腫瘍剤たとえばドキシフルリジン、シクロホスファミド、塩酸ニムスチン、チオテバ、メトトレキサート、エトボシド、塩酸ブレオマイシン、硫酸ベブレオマイシン、塩酸ドキソリビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸エビルビシン；

【0016】抗痴呆剤たとえばアニラセタム、シチコリン、チトクロームC、イデベノン、塩酸インデロキサジン、メクロフェノキセート、ピラセタム、ビリチオキシン、塩酸ビフェラン、メシリ酸ジヒドロエルゴトキシン、イフェンプロジル、ニカルジピン、ニセルゴリン、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシブチル酸(GABOB)、L-ドーバ、アセチル-L-カルニチン、ジメチルスルホキサイド(DMSO)、塩酸アマンタジン、アスピリン；

【0017】トランキライザー類たとえばプロムベリドール、塩酸チアブリド、ハロベリドール、ゾテビン、スルビド、エチゾラム、トフィソバム、クロチアゼパ

ム、ジアゼバム、アルプラゾバム；睡眠導入剤たとえばトリアゾラム、フルニトラゼバム、エスタゾラム、ニトラゼバム、塩酸フルラゼバム、エチゾラム、ゾビクロン；精神神經用剤たとえば塩酸クロルプロマジン、塩酸トリフルプロマジン、塩酸レボメプロマジン、マレイン酸ペラジン、メシル酸チオプロペラジン、プロペリシアジン、ハロペリドール、スピベロン、メプロバメート、塩酸ヒドロキシジン、オキシペルチン、塩酸カルビプラミン、塩酸イミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ミアンセリン、塩酸サフラン；

【0018】骨格筋弛緩剤たとえば塩化スキサメトニウム、クロルメザノン、塩酸トルベリゾン；自立神經用剤たとえば塩化アセチルコリン、臭化ネオスチグミン、塩酸トラゾリン；抗痙攣剤たとえば臭化ブロビウム、N-メチルスコポラミンメチル硫酸塩、臭化チメビジウム、ヨウ化オキサビウム、塩化トロスピウム、フロプロピオン；抗パーキンソン剤たとえば塩酸ビペリデン、塩酸トリヘキシフェニジル、メシル酸プロモクリプチン、レボドバ；

【0019】抗てんかん剤たとえばフェニトイン、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、バルプロ酸ナトリウム；眼科用剤たとえば塩酸ビロカルビン、硫酸アトロビン、トロビカミド、ビレノキシン；耳鼻科用剤たとえば硝酸ナファゾリン、クロラムフェニコール、プロピオノ酸ベクロメタゾン、アンレキサノクス；麻薬たとえば塩酸アヘンアルカロイド、塩酸モルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸コカイン、クエン酸フェンタニル、リン酸コデイン；糖尿病薬たとえばトルブタミド、クロルプロバミド、グリベンクラミド、塩酸メトホルミン。

【0020】薬理活性物質に異性体あるいは光学異性体が存在する場合にはこれらの異性体並びにそれらの混合物も使用しうる。薬理活性物質は、単独で含有されてもよく、あるいは2種以上使用されていてもよい。その配合量は、各薬理活性物質の種類あるいはその適用の態様に応じて適宜定められることは当然である。

【0021】本発明に係る経粘膜投与用薬剤組成物には必要に応じて、添加剤として経鼻用あるいは外用剤に通常用いられる吸収促進剤、殺菌剤、防腐剤、乳化剤、可溶化剤、安定化剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤等を配合することができる。その配合割合は通常は、組成物全量に対して、0.001%～20%である。吸収促進剤としては、格別に特定されないが、通常、使用される吸収促進剤を以下に例示する。キレート剤たとえばエチレンジアミン四酢酸、エチレングリコールビス(2-アミノエチルエーテル)四酢酸、クエン酸、サリチル酸塩、アルギン酸塩、コラーゲンのN-アシル誘導体及びエナミン(β-ジケトンのN-アミノアシル誘導体)；

【0022】脂肪酸たとえばヤシ油の鎖長炭素数8及び10のモノー及びジーグリセリド抽出物、モノオレイン

又は不飽和脂肪酸；胆汁酸塩たとえば3α、12α-ジヒドロキシ-5β-コラン酸塩、デオキシコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、3α、7α、12α-トリヒドロキシ-5β-コラン酸塩、コラン酸ナトリウム、グリココラン酸塩、タウロコラン酸ナトリウム；

【0023】他の界面活性剤たとえばサボニン(配糖体)、サーファクチン(ペプチド脂質)、非イオン界面活性剤たとえばポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル(BL-9)及び双性イオン界面活性剤たとえば(3-[(3-コルアミドプロピル)ジメチルアミノ]オキソ-1-プロパンスルフォナート)；フジシン酸及びその誘導体たとえばタウロ24,25-ジヒドロフジシン酸ナトリウム(STDHF)及びグリコ24,25-ジヒドロフジシン酸ナトリウム(SGDHF)；

【0024】リゾホスファチドたとえばリゾホスファチジルコリン及び特にL-α-リゾホスファチジルコリン；環状ペプチド抗生物質たとえばパシトラシン及びパシトラシンA；保存剤たとえばp-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール、クロロクレゾール、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、有機水銀化合物；

【0025】その他にアスコルビン酸、塩基性アミノ酸及びその塩、グリチルレチン酸及びグリチルリチン、O-アシルカルニチン誘導体たとえばオクタノイルカルニチン、ラウロイルカルニチン、ホスファチジルカルニチン及び誘導体、パルミトイルカルニチン、並びにマロネートたとえばジエチレンオキシメチレンマロネート；アザシクロアルカン誘導体たとえば1-(2-(デシルチオ)エチルアザシクロペタン-2-オノン(以下、HPE-101と略記する)または1-エトキシデシルアザシクロペタン；直鎖アルカンスルフォネート；炭素数15からなる大環状カルボニル化合物たとえばシクロペタデカノン、シクロペタデカノリド、エチレンプラシート。

【0026】これらの吸収促進剤は一種または一種以上の配合により使用されるが、吸収促進剤を配合する場合、トレハロースの配合量はこれら吸収促進剤の吸収促進効果を阻害しない範囲であるべきであり、通常は組成物全量に対し、0.01%～50%の範囲で配合処方される。種々の吸収促進剤に対するトレハロースの使用量は通常は、1%～30重量%の割合で配合するのが好ましい。好ましい配合割合は組合せられる吸収促進剤、薬理活性物質の種類により異なる。組成物中に殺菌剤、防腐剤が配合される場合、その例としては、パラオキシ安息香酸エステル、安息香酸、安息香酸ナトリウム、プロピレングリコール、塩化ベンゼトニウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム、等が挙げられる。その他、乳化剤あるいは可溶化剤が、各種添加剤や薬理活性物質の分散、乳化を目的として添加される場合には、粘膜刺激の

7

少ないノニオン性界面活性剤、たとえばポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60など)、クロタミトン等やグリチルリチン酸ジカリウム、2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンの様な刺激性の少ないシクロデキストリン類が用いられる。配合される安定化剤の例としてはゼラチンやアルブミンなどが挙げられる。配合される紫外線吸収剤の例としては公知のP-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、ベンゾトリアゾール誘導体、フラン誘導体、ピロン誘導体、カンファー誘導体、核酸誘導体、アラントイン誘導体、ニコチン誘導体、シコニンあるいはビタミンB<sub>6</sub>誘導体等が例として挙げられる。抗酸化剤の例としては、たとえば、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール、及びそのエステル誘導体、ノルジヒドログアセレチン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン没食子酸エステル、1-オキソ-3-メチル-4-イソプロピルベンゼン等が挙げられる。

【0027】本発明において、トレハロースを必須成分とする経粘膜投与用薬剤組成物の薬剤の形態は、格別の形態に特定されることはない。例えば、軟膏、クリーム、ゲル状クリーム、ローション、エアゾール、液剤、坐剤等の各種製剤形態をとることができ点眼剤、点鼻剤、口腔剤、直腸剤及び外皮剤などの種々の経粘膜投与用薬剤の医薬製剤の形態とすることができます。

【0028】以下に、トレハロースの刺激低減効果と、吸収促進剤の促進効果を阻害せずにその破壊的作用から鼻粘膜を保護するトレハロースの作用効果をみるために行ったインビオ試験とその結果を示す。

#### 【0029】〔試験方法〕

##### I トレハロースの一般点鼻薬に対する刺激軽減効果の評価

ラットをウレタン麻酔し、下記実施例1、2および比較例1、2の処方物を100mg/kgで経鼻的に投与し120分後に、鼻中隔を摘出した。走査型電子顕微鏡(SEM)観察用試料作製手順により、摘出した鼻中隔を固定、脱水、臨界点乾燥及び金蒸着を施し鼻粘膜表面の形態をSEMにて観察した。鼻粘膜の損傷程度は表1に示した判定基準にしたがって判定し、得られた数値の平均値をもってそれぞれの組成物の鼻粘膜刺激指数とした(表2 実施例1、2および比較例1、2参照)。

#### 【0030】実施例1

市販点鼻薬A 950mg

トレハロース 50mg

インスリン

トレハロース

ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル

(以下BL-9と略記する)

8

#### 【0031】実施例2

市販点鼻薬B 950mg  
トレハロース 50mg

#### 【0032】比較例1

市販点鼻薬A 1000mg

#### 【0033】比較例2

市販点鼻薬B 1000mg

#### 【0034】I I トレハロースの添加による吸収促進剤の吸収効果に与える影響、及び鼻粘膜刺激軽減効果の評価

ラットをウレタン麻酔し、下記比較例4に示す組成物を100mg/kgの投与量で筋肉内に、実施例3～8及び比較例3、5～11の各組成物を100mg/kgの投与量で経鼻的に投与してa)吸収促進効果ならびにb)鼻粘膜刺激性の両者を評価した。

【0035】a) 吸収促進効果の評価: 実施例3～6及び比較例3～9の各組成物を投与後、0、5、15、30、60、120分に採血を行い、血清中グルコース濃度の測定をした。吸収促進効果は、インスリンの薬効(血清中グルコール濃度の低下)を指標とし、比較例3(インスリン非投与群)の血糖値に対する各投与群の血糖値の低下をもって評価した(図1～図4参照)。

【0036】b) 鼻粘膜刺激性の評価: 試験法a)において、120分の採血を終えた後、Iの方法に準じて評価した(表2 実施例3～8および比較例3、5～11参照)。

#### 【0037】実施例3

インスリン	8mg
トレハロース	50mg
HPE-101	2.5mg
グリチルリチン酸ジカリウム	10mg
生理食塩水	929.5mg

#### 【0038】実施例4

インスリン	8mg
トレハロース	100mg
HPE-101	2.5mg
グリチルリチン酸ジカリウム	10mg
生理食塩水	879.5mg

#### 【0039】実施例5

インスリン	8mg
トレハロース	200mg
HPE-101	2.5mg
グリチルリチン酸ジカリウム	10mg
生理食塩水	779.5mg

#### 【0040】実施例6

インスリン	8mg
トレハロース	50mg

9  
生理食塩水

## 【0041】実施例7

インスリン	8 mg
トレハロース	100 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	887 mg

## 【0042】実施例8

インスリン	8 mg
トレハロース	200 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	787 mg

## 【0043】比較例3

生理食塩水	1000 mg
-------	---------

## 【0044】比較例4

インスリン	8 mg
生理食塩水	992 mg

## 【0049】比較例9

インスリン	8 mg
ジヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	10 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	977 mg

## 【0050】比較例10

インスリン	8 mg
ジヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	20 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	967 mg

## 【0051】比較例11

インスリン	8 mg
ジヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	40 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	947 mg

【0052】〔結果〕結果を表2及び図1~4に示す。

937 mg  
\* 【0045】比較例5

インスリン	8 mg
HPE-101	2.5 mg
グリチルリチン酸ジカリウム	10 mg
生理食塩水	979.5 mg

## 【0046】比較例6

インスリン	8 mg
BL-9	5 mg
10 生理食塩水	987 mg

## 【0047】比較例7

インスリン	8 mg
シュークロース	100 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	887 mg

## \* 【0048】比較例8

インスリン	8 mg
ジヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	5 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	982 mg

## 【0049】比較例9

インスリン	8 mg
ジヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	10 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	977 mg

## 【0050】比較例10

インスリン	8 mg
ジヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	20 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	967 mg

## 【0051】比較例11

インスリン	8 mg
ジヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	40 mg
BL-9	5 mg
生理食塩水	947 mg

【表1】

表 1

判定	経粘膜の状態
0	異常を認めない
1	鼻粘膜上皮細胞表面の繊毛に異常を認める
2	鼻粘膜上皮細胞の間隔が拡大している
3	鼻粘膜上皮細胞が遊離している
4	鼻粘膜上皮細胞が凝集している
5	鼻粘膜上皮細胞剥離、逸脱しており基底膜が露出している

11

【0053】

【表2】

表 2

	刺激指数
実施例 1	0.2
実施例 2	0.4
実施例 3	0.6
実施例 4	0.2
実施例 5	0.2
実施例 6	2.5
実施例 7	1.2
実施例 8	1.1
比較例 1	2.2
比較例 2	1.8
比較例 3	0
比較例 5	1.3
比較例 6	2.8
比較例 7	2.3
比較例 8	3.0
比較例 9	3.1
比較例 10	0.5
比較例 11	1.2

【0054】〔作用〕市販点鼻薬A及び市販点鼻薬Bのそれぞれにトレハロースを5%添加することにより鼻粘膜刺激指数を低下させた（表2、実施例1、2と比較例1、2との対比）。吸收促進剤としてHPE-101を用いた場合、トレハロースを5%添加することにより吸收促進効果を損なうことなく鼻粘膜刺激指数を低下せしめたが、10%以上添加すると、吸收促進効果が失われた（図1、実施例3及び4参照）。吸收促進剤としてBL-9を用いた場合、トレハロースの添加量を増加させると鼻粘膜刺激指数が低下する傾向が認められた（表2、実施例6～8参照）。しかも、20%添加してもなお吸收促進効果は維持された（図2参照）。トレハロースと同じ二糖類であるシーカロース10%を添加した場合、吸收促進効果は阻害されなかつたが（図3参照）刺激指数は2.3となり同濃度のトレハロースに比べて

50

高い値を示し、ほとんど刺激の軽減効果は認められなかつた（表2、実施例7及び比較例7参照）。特開平4-235927号公報にある粘膜刺激低減剤のジヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンの使用においては、1%と2%の添加量間で刺激指数の低下が認められた（表2、比較例9、10参照）が、それと同時に吸収促進効果も失われることが認められた（図4参照）。これらの結果より、トレハロースの経鼻投与用薬剤組成物における鼻粘膜刺激性の低減作用が証明された。さらに、吸収促進剤に対しては、その吸収促進効果を損なうことなく刺激性を低減させ得る優れた刺激低減作用を有することが判明した。また、HPE-101を併用した場合、トレハロースの至適濃度が5%であるのに対し、BL-9との併用時のトレハロースの至適濃度は10～20%前後であったことより、吸収促進効果を損なうことなく刺激軽減効果を有するトレハロースの添加量は、併用する吸収促進剤の種類に応じて影響されることも判明した。

【0055】  
20 【発明の効果】トレハロースを含有する本発明の経粘膜投与用薬剤組成物を使用することにより、従来の経粘膜投与用製剤に比べ、薬理活性物質の粘膜吸収性が良好でかつ、粘膜刺激性の非常に少ない経粘膜投与用製剤が得られるため、有用で安全性の高い経粘膜投与用医薬品を提供することが可能となり、医薬産業上極めて有用である。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】HPE-101のインスリン経鼻吸収促進効果に対するトレハロースの影響

30 【図2】BL-9のインスリン経鼻吸収促進効果に対するトレハロースの影響

【図3】BL-9のインスリン経鼻吸収促進効果に対する二糖類の影響

【図4】BL-9のインスリン経鼻吸収促進効果に対するジヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンの影響

## 【符号の説明】

各図における符号は、実施例および比較例における各处方により調整された組成物についての測定値を表示したものである。以下に各符号が表示している組成物の実施例番号および比較例番号を示す。

図1： + 比較例3

□ 比較例4

◇ 比較例5

▽ 実施例3

△ 実施例4

× 実施例5

図2： + 比較例3

□ 比較例4

▽ 比較例6

(8)

特開平 6-256219

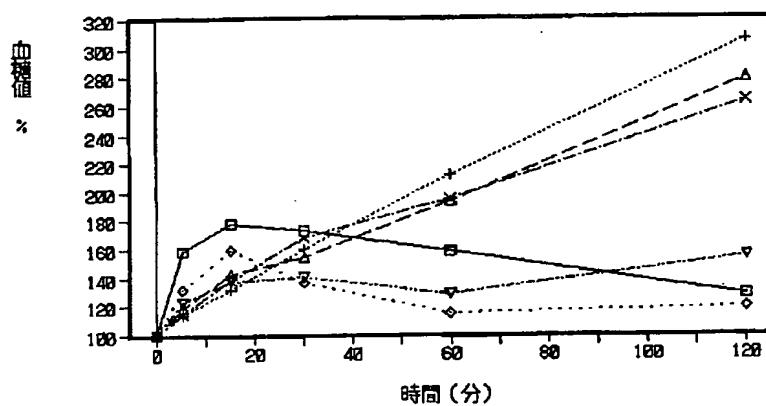
13

14

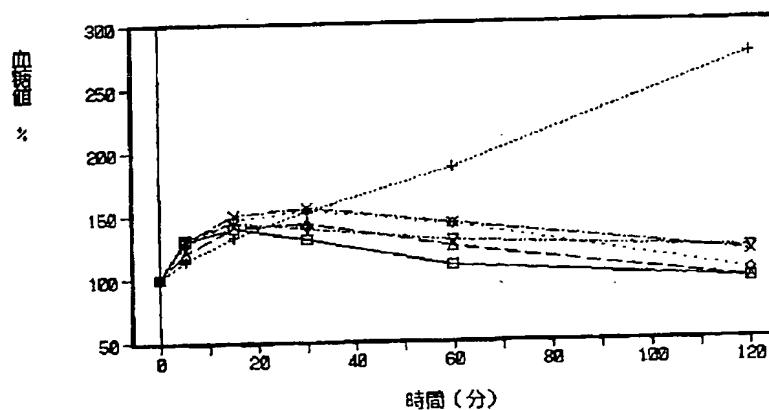
×実施例6  
 △実施例7  
 ◇実施例8  
 図3：+比較例3  
 □比較例4  
 ▽比較例6  
 △実施例7

◇比較例7  
 図4：+比較例3  
 □比較例4  
 ▽比較例8  
 ×比較例9  
 △比較例1  
 ◇比較例1

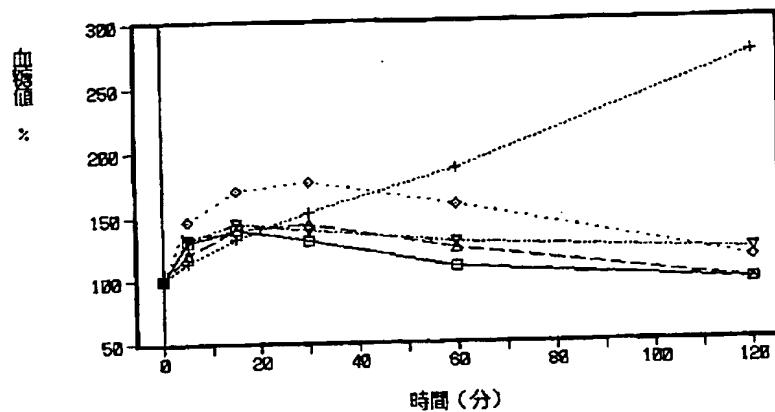
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

